

Octrooiraad



Ⓐ Terinzagelegging ⑪ 7807819

Nederland

Ⓘ NL

- 54 Gesubstitueerde 1-thienyl- en
furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepineverbindingen met o.a.
cardiovasculaire activiteit.
- 51 Int.Cl.: C07D405/04, A61K31/55, C07D409/04.
- 71 Aanvrager: SmithKline Corporation te Philadelphia, Pennsylvanië, Ver. St. v.
Am.
- 74 Gam.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parkaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

21 Aanvraag Nr. 7807819.

22 Ingediend 21 juli 1978.

29 --

33 --

31 --

23 --

51 --

52 --

43 Ter inzage gelegd 23 januari 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende
beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(an).

VO 5490

Smithkline Corporation,
PHILADELPHIA, Pennsylvania, Verenigde Staten van Amerika

Geeubstitueerde 1-thienyl- en furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepineverbindingen met o.a. cardiovasculaire activiteit.

De uitvinding omvat een nieuwe groep verbindingen die hierdoor worden gekenmerkt dat het 1-thienyl- en 1-furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen zijn die 2 hydroxylsubstituenten in de benz-ring van de benzazepine-kern bezitten. Deze nieuwe verbindingen zijn vanwege hun perifere dopaminergische activiteit voorel nuttig als cardiovasculaire middelen. Tevens vertonen zij activiteit bij diaproeven die dienen om d.m.v. activiteit bij de centrale dopamine-receptoren anti-parkinsonisme te voorspellen. In het algemeen kan derhalve worden gezegd dat zij zowel perifere als centrale dopaminergische activiteit bezitten.

De structuren van de verbindingen volgens de uitvinding worden specifiek hierdoor gekenmerkt dat zij een thienyl- of furyl-heteroring op de 1-positie van het 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinesysteem bezitten. Voorbeelden van deze nieuwe groep verbindingen zijn die welke door de formules (1) worden voorgesteld, waarin:

R = waterstof, fenetyl, benzyl, lager alkenoyl met 1 - 5 koolstofatomen, zoals formyl, acetyl of trifluoroacetyl, lager alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, hydroxyethyl of lager alkenyl met 3 - 5 koolstofatomen;

R_1 = waterstof, halogeen, trifluormethyl, lager alkylthio, zoals methylthio of ethylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy;

R_2 en R_3 elk waterstof, lager alkyl met 1 - 5 koolstofatomen, lager alkanoyl met 2 - 5 koolstofatomen of, tezamen genomen, methyleen of ethyleen zijn;

R_4 = waterstof, halogeen zoals F, Cl of Br, cyanomethyl, carbomethoxy of methyl en

X = -O- of -S-.

7807819

Uit bovenstaande structuurformules blijkt dat de hetero-ring op zijn 2' (elfe) of 3' (bete) plaats is aangehecht. De substituenten aan de beide hetero-ringen worden slechts beperkt door de regels van de furen- of de thiofeenchemie doch

5 vanzelfsprekend zijn ze aan C-atomen gehecht.

De thienylverbindingen genieten de voorkeur, aangezien de furylverbindingen van dit type soms minder actief en giftiger zijn dan de overeenkomstige thienylverbindingen.

Een ondergroep van verbindingen binnen bovenstaande

10 hoofdgroep omvat de verbindingen met de formule (1) waarin:

R = waterstof of methyl;

R₁ = waterstof of chloor;

R₂ en R₃ aan elkaar gelijk zijn en waterstof, methyl of acetyl voorstellen;

15 R₄ = waterstof of methyl en

X = S.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen tevens een vierde benzo-substituent, b.v. op de 9-plaats bevatten, doch het is nog nooit gebleken dat deze van biologisch standpunt bezien

20 enig voordeel opleveren. De verbindingen waarin R₂ en R₃ hogere alkyl- of alkanoylgroepen zijn of een alkyleenketen vormen zoals de methyleendioxy-bevattende verbindingen op de 7,8-plaatsen alsmede de N-benzyl-, fenetyl- of elkanoylbevattende soortgenoten zijn van groot belang als tussenprodukten. Methyleendioxy-3-

25 benzazepinen van een andere groep worden in het Amerikaanse octrooischrift 3 795 683 vermeld.

De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditievezouten die even nuttig zijn als de vrije basen met de formule (1) en die op bekende wijze worden verkregen, worden met behulp van anorganische

30 of organische zuren bereid, zoals b.v.: maleïnezuur, fumarzuur, benzoëzuur, ascorbinezuur, pantoïnezuur, bernsteenzuur, bismethyleen-salicylzuur, methaansulfonzuur, ethaandisulfonzuur, azijnzuur, oxaalzuur, propionzuur, wijnsteenzuur, salicylzuur, citroenzuur, gluconzuur, aspartinezuur, steerinezuur, palmitine-

35 zuur, itaconzuur, glycolzuur, p-aminobenzoëzuur, glutaminezuur,

7807819

benzeensulfonzuur, waterstofchloride- en waterstofbromidezuur, zuavelzuur, cyclohexylsulfaminezuur, fosfor- en selpeterzuur. De quaternaire zouten omvatten die welke van organische halogeniden zijn bereid, zoals methyljodide, ethyljodide of benzylchloride, methyltoeylaat of meeylaat die men aan het basische 3-centrum of aan een reactief thiocentrum vindt. Weliswaer vormen de 1-furylbenzazepinen gemakkelijk zouten met sterke anorganische zuren zoals zuavelzuur of waterstofchloridezuur, doch zulke zouten zijn minder stabiel en moeilijk te zuiveren, om welke reden de 10 furyl-bevattende verbindingen het beste als base of als zout van een organisch of zwak anorganisch zuur kunnen worden toegepast.

Bepaalde 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen zijn in het Amerikaanse octrooischrift 3 393 192, in het Britse octrooischrift 1 118 688 en in het Zwitserse octrooischrift 15 555 831 beschreven, met inbegrip van algemene bereidingswijzen. Hierin worden echter geen 1-heterogesubstitueerde verbindingen beschreven.

Het zal deeskundigen duidelijk zijn dat de verbindingen met de formule (1) in de vorm van diastereoïsomeren kunnen voorkomen die in d of l optische isomeren kunnen worden gesplitst. Het splitsen van optische isomeren kan geschikt door gefractioneerde kristallisatie van de zouten van de base of van vaste derivaten daarvan met optisch actieve zuren uit geschikte oplosmiddelen plaatsvinden. Tenzij anders vermeld, worden in deze 20 beschrijving en conclusies alle isomeren, gescheiden of gemengd, bedoeld. Als de isomeren worden gescheiden is meestal één van de isomeren farmacologisch het meest actief, gewoonlijk het d-isomeer.

De verbindingen met de formule (1) waarin R een waterstofatoom is worden in het algemeen uit tussenprodukten met de formule (3) bereid, waarin R = waterstof, lager alkyl, benzyl of 30 lager alkenyl; R₁ en X een bovenstaande omschrijving voldoen; R₂ en R₃ lager alkyl zijn of tezamen een lagere alkylengroep vormen en R₄ = waterstof of een chemisch inerte substituent uit 35 bovenbeschreven groep is, d.m.v. een intramoleculaire cyclisatie

7807819

die door reactie met een reactiecomponent zoals zwavelzuur alleen of gemengd met geschikte oplosmiddelen zoals trifluorezijnzuur, polyfosforzuur of een dergelijk dehydrateringsmiddel tot stand wordt gebracht.

5 Gemengde met alkoxygroepen gesubstitueerde verbindingen worden bereid door het juiste heteroarylethylemine-uitgangsmateriaal te kiezen.


De cyclisatie wordt het best zo uitgevoerd dat de methyleendioxy of dimethoxyethers ontstaan, waarna deze ether-
10 groepen desgewenst d.m.v. een mild afsplitsingsmiddel zoals boriumtrichloride voor de methyleendioxy- of tribromide voor de dimethoxyether worden verwijderd.

De heteroarylethylaminen (4) die als uitgangsmaterialen voor deze methode worden gebruikt zijn bekende verbindingen of
15 worden volgens soortgelijke methoden als in de ter toelichting gegeven voorbeelden worden beschreven bereid.

De 6-gesubstitueerde verbindingen worden eventueel bereid door een 7,8-dihydroxy-1-(furyl of triënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine met 2,3-dichloor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon of een dergelijk hydrochinon-oxydatiemiddel tot het
20 7,8-dien te oxyderen. Dit laat men vervolgens met een chinon-additief middel, een "nucleophilic" reactiemiddel zoals methylmercaptan, trifluormethylmercaptan, waterstofchloride of waterstofbromide (in het geval dat er geen zuurgevoelige groepen
25 zijn) in methanol bij ongeveer kamertemperatuur reageren, waar- door de gewenste 6-gesubstitueerde verbinding wordt verkregen.

De 6-broom-bevattende verbinding kan desgewenst in veel gevallen als tussenprodukt voor b.v. de bereiding van 6-chloor of 6-jood soortgenoten of de 6-lithium-tussenprodukten dienen.
30 Laatstgenoemde lithiumverbindingen kan men met een aantal andere gebruikelijke reactiecomponenten laten reageren om 6-substituenten zoals met jood of hexachloorëthaan in te voeren om jood of chloor in te voeren.

Om de verbindingen met de formule (1) waarin R hydroxy-
35 ethyl, lager alkyl of lager alkenyl is te bereiden, worden de



7807819

overeenkomstige benzazepinen waarin R een waterstofatoom is volgens bekende werkwijzen met ethyleenoxide, een reactief leger alkyl halogenide zoals het bromide of chloride of een reactief alkenylhalogenide zoals een allylbromide of chloride gealkyleerd.

Voor het bereiden van de produkten waarin R_2 en/of R_3 waterstof zijn doet men er goed aan de reactie met het alkyleringsmiddel met de overeenkomstige met methoxy gesubstitueerde benzazepinen in een inert oplosmiddel zoals methanol of aceton, het liefst bij terugvloei-koelingstemperatuur en in aanwezigheid van een geschikt condensatiemiddel zoals kaliumhydroxyde of kaliumcarbonaat te laten verlopen. Door het aldus verkregen produkt met b.v. bariumtribromide of andere ether-spliteende middelen te behandelen verkrijgt men de actieve met hydroxyl gesubstitueerde benzazepinen. Als een reactief centrum zoals een methylthiogroep aanwezig is, dan wordt het quaternaire sulfoniumzout verkregen. Dit kan desgewenst opnieuw in het methylthiozout worden omgezet door het met een kaliumzoutoplossing, 1N waterstofbromidezuur of een andere bron van halogeenionen te verwerken. De 3-methyl soortgenoten vormen een belangrijk onderdeel van de uitvinding.

De verbindingen met de formule (1) waarin R een methylgroep is worden geschikt uit 7,8-dimethoxy-gesubstitueerde benzazepinen bereid waarin R een waterstofatoom is door ze met mierenzuur/formaldehyde te laten reageren. Behandeling van het aldus verkregen produkt met boortribromide levert de overeenkomstige 7,8-dihydroxy-gesubstitueerde benzazepinen op. Een andere werkwijze voor het bereiden van de belangrijke N-methylverbindingen is de omzetting van de 3-waterstofverbinding in de N-formyl-soortgenoot, waarna deze d.m.v. lithiumaluminiumhydride wordt gereduceerd; derhalve een reactie in 2 trappen.

De dialkenyloxy-derivaten zoals de belangrijke 7,8-dieetoxyverbindingen kunnen ook worden bereid door directe O-acylering van de dihydroxyverbinding waarvan de N-plaats door protonering is geblokkeerd, zoals door toepassing van het 6-halo-7,8-dihydroxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-

7807819

hydrobromide in trifluorezijnzuur bij omgevingstemperatuur met het anhydride of halogenide. De N of 3-lager alkanoyleoortgenoten in de dihydroxyreeks worden geschikt bereid door N-acylering van het methoxy- of methyleendioxyderivaat gevolgd door afsplitsing van de beschermende groep d.m.v. boortribromide of -chloride. Ook directe N-alkanoylering van de dihydroxyverbindingen onder beheerste omstandigheden is mogelijk door de juiste hoeveelheden in de techniek bekende reactiecomponenten te laten inwerken. Zoals in de toelichtende voorbeelden wordt vermeld kan elke ongewenste O-acylering hydrolyse onder milde omstandigheden nodig maken.

De tussenprodukten met de formule (3) worden geschikt bereid door verwarming van equimolaire hoeveelheden van een epoxyethylthiofeen of furan met een 3,4-dialkoxyfenylethylamine dat bekend is of op in de techniek bekende wijze wordt bereid en elk op de juiste wijze zijn gesubstitueerd, welke reactie men al of niet in een inert organisch oplosmiddel zoals tetrahydrofuran kan laten verlopen. Men verwarmt bij voorkeur op een stoombad of bij terugvloei temperatuur gedurende 12 - 24 uur. Het gewenste ethyleenoxide wordt geschikt bereid door het hetero-aldehyde met natriumhydride/trimethylsulfonium jodide te laten reageren.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen geschikt worden bereid volgens een naar de mening van aanvraagster oorspronkelijke en tot nu toe in de benzazepine-chemie onbekende reactie (Reactieschema (A)).

Men laat de 1-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinen met de formule (4) met verbindingen (5) reageren waarin R-R₄ en X aan bovenstaande omschrijving voldoen. Het zal deskundigen duidelijk zijn dat bepaalde verbindingen zoals thiofeen op de plaats naast het hetero-ringlid zullen reageren totdat genoemde plaats is bezet. De methode is b.v. zeer geschikt om 2'-thiënyl-verbindingen te bereiden. Men kan de reactie ook zo laten verlopen dat mengsels van mono- en polygesubstitueerde produkten ontstaan die op bekende wijze kunnen worden gescheiden. Als 1 of beide alfa-plaatsen in de heteroring zijn bezet, dan verloopt de

7807819

reactie een de overblijvende elfs-plaats of op de beta-plaats.

Men kan de reactie ook laten verlopen door van de verbinding met de formule (4) uit te gaan doch i.p.v. een heterocyclische verbinding (5) benzeen dat activerende groepen zoals fenol of anisool bezit toe te passen waardoor gesubstitueerde 1-fenylbenzazepinen worden verkregen. R_4 voldoen een bovenstaende omschrijving doch gemakshalve gebruikt men de 1-hydroxybenzazepinen in de vorm van de diëther (b.v. R_2, R_3 = methyl of, tezamen, methyleen) met of zonder beschermde N of 3-plaats zoals in de techniek bekende N-beschermende groepen, b.v. benzyl of carbobenzoxy waardoor de 3-waterstofverbindingen ontstaan.

Men laat de reactie bij omgevingstemperatuur, b.v. bij kamertemperatuur, gedurende een geschikte tijd, b.v. 1 - 24 uur verlopen. Voor een laboratoriumproef is een nacht bij kamertemperatuur een geschikt tijdsverloop. Als oplosmiddel kiest men (eventueel een overmaat van) een inert organisch oplosmiddel waarin de reactiecomponenten oplosbaar zijn, zoals b.v. trifluorazijnzuur, methyleenchloride, trichlooretheen, chloroform of tetrachloormethaan. Tevens dient minstens 1 equivalent zure katalysator zoals trifluorazijnzuur, zwavelzuur, boriumtrifluoretheraat, enz. aanwezig te zijn. Bepaalde 1-hydroxy- of elkoxybenzazepinen zijn in de techniek bekend; zie b.v. G. Hezebroucq, Compt. Rend. 257, 923 (1963) (C.A. 59, 12759) of J. Likforman, Compt. Rend. 268, 2340 (1969) (C.A. 71, 61184). De specifieke 1-hydroxy-7,8-dihydroxy-benzazepine-uitgangsmaterialen die hier worden toegepast zijn echter nieuw en worden volgens in de voorbeelden beschreven werkwijzen bereid.

De actieve dopaminergische verbindingen volgens de uitvinding die hier worden toegepast stimuleren perifere dopaminereceptoren; zij vergroten b.v. de doorestroming van bloed door de nieren en verlagen uiteindelijk de bloeddruk. Deze bloedvatenverwijdende activiteit van de benzazepineverbindingen met de formule (1) wordt bij een onder narcose gebrachte hond bepaald. Bij deze farmacologische proef wordt telkens na 5 minuten met steeds toenemende hoeveelheden 3 voudig, te beginnen met 0,1 mcg/kg/min tot en met 810 mcg/kg/min een onder narcose zijnde normo-

7807819

tensieve honden toegediend waarbij de volgende parameters worden bepaald: slagaderlijke bloedstroom door de nieren, slagaderlijke bloedstroom door het ileum, slagaderlijke bloeddruk en aantal hartslagen. De resultaten worden vermeld als percentage verandering, toeneming of afneming, bij piek-respons (vergeleken met de waarden die vóór de toediening van de farmaca waren verkregen), waarbij voor een aanmerkelijke uitwerking de bloedstroom door de nieren (toeneming) en de weerstand in de bloedvaten van de nieren (afneming) ongeveer 10% of meer dient te zijn. De uitwerking op de weerstand in de vaten van de nieren kan uit de verandering in bloedstroom door de nieren en in de bloeddruk in de slagaderen worden berekend. Om het mechanisme vast te stellen wordt nagegaan in hoeverre karakteristieke actieve niervaten-verwijdende verbindingen door bulbo-capninae dat een specifiek blokkeringsmiddel voor dopamine receptoren van de nieren is worden geblokkeerd. Karakteristieke verbindingen met de formule (1) zijn b.v.: 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënnyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat na op bovenbeschreven wijze te zijn toegediend bij een dosis van 30 mcg/kg de weerstand in de vaten van de nieren met 30% verminderde; 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thiënnyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride dat een ED₁₅ van 2,3 mcg/kg had; 7,8-dihydroxy-1-(3'-thiënnyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat een ED₁₅ van 40 had; en het 5-methyl-2-thiënnyl met 50. ED₁₅ is derhalve de cumulatieve dosis welke bij toediening de weerstand in de vaten van de nieren met 15% doet afnemen. ($R = \frac{B.P. \text{ in mm/hg}}{S.F. \text{ cm}^3/\text{min}}$).

Behalve een vaatverwijdende activiteit op de vaten van de nieren via een dopaminergisch effect, blijken bepaalde benzazopineverbindingen met de formule (1) een zwakke diuretische activiteit te bezitten. Zulk een diuretische activiteit wordt volgens de genormaliseerde met-kaucanzout-beleete-rat-methods bepaald. Een te beproeven verbinding wordt i.p. in doses van 10 tot 40 mg/kg toegediend en de parameters die worden bepaald zijn urine-volume (per uur gedurende 3 uren), alsmede het natrium- en het kaliumgehalte. Ook kan men gebruikelijke diuretische

7807819

proeven met honden doen. 7,8-Dihydroxy-1-(2-thiönyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide dat bij fosfaat-mennitol honden werd beproefd veroorzaakte een aanmerkelijke toeneming van de plasmestroom in de nieren bij een dosie van slechte
 10 en 20 ug/kg/min. i.v. Soortgelijke resultaten werden bij
 5 orale doses van 20 mg/kg bereikt.

De benzazepineverbindingen met de formule (1) vertonen ook een zekere anti-parkinsonisme activiteit als gevolg van centrale dopaminergische activiteit zoals blijkt bij een gewij-
 10 zigde standaard-farmacologische dierproef die door Ungerstedt et al., in Brain Research 24, 1970, 485-493, wordt beschreven. De werkwijze berust op door farmaca veroorzaakte rotatie van ratten die grote kwetsuren aan 1 zijde van de substantia nigra bezitten. Kort gezegd berust de proef op de kwantitatieve bepaling
 15 van rotatief gedrag bij ratten waarbij 6-hydroxydopaminekwetsuren van het nigrostriatale-dopaminesysteem zijn veroorzaakt. Een hereenkwetsuur in de linker substantia nigra heeft tot gevolg dat de dopamine-receptor in het linker steertgedeelte (Engels: caudate) hypereenactief wordt tengevolge de veroorzaakte
 20 degeneratie van de nigrale cellichamen. Deze kwetsuren vernietigen de bron van het neurotransmitter-dopamine in het caudaal doch laten de caudaal-cellichamen en hun dopamine-receptoren intact. Activering van deze receptoren door farmaca die contraleterele rotatie t.e.v. de gekwetste zijde van de hersenen veroorzaken,
 25 wordt als meest voor de centrale dopaminergische activiteit van het farmakon gebruikt.

Verbindingen waarvan bekend is dat ze klinisch doel-treffend bij het bestrijden van parkinsonisme zijn, zoals L-dopa en apomorfine, zijn ook doeltreffend t.e.v. de rotatie van ratten.
 30 Deze verbindingen activeren direct de dopamine-receptoren en veroorzaken een rotatie van de gekwetste rat naar de andere kant.

Rotationale activiteit wordt omschreven als het in staat zijn van een verbinding om na het, meestal intraperitoneaal (i.p.), toedienen, gedurende 2 uur 500 rotaties naar de tegen-
 35 gestelde zijde te bewerkstelligen. De hiervoor vereiste dosis



7807819

wordt de RD_{500} -waarde genoemd.

Karakteristieke verbindingen met de formule (1) zoals 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide, de 3'-thiënyl en de 5'-methyl-3'-thiënyl soortgenoten blijken bij dierproeven met ratten activiteit te vertonen, i.p. bij 5,5 (ED_{500}), 5 (actief) en 1,5 (ED_{500}) mg/kg respectievelijk. Voorts veroorzaken de verbindingen slechts in geringe mate emesie of stereotyp gedrag bij doses die bij de draai-proeven met ratten desbetreffend blijken te zijn.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding die dopaminergische activiteit bezitten worden in gebruikelijke doseereenheden bereid door een verbinding met de formule (1), een isomeer of een farmaceutisch aanvaardbaar additiezout daarvan in een niet-giftige hoeveelheid die voldoende is om in een patiënt die een mene of een dier kan zijn de gewenste farmacodynamische activiteit voort te brengen, op bekende wijze met een niet-giftige farmaceutische drager te vermengen. De preparaten bevatten bij voorkeur het actieve bestanddeel in een actieve doch ongiftige hoeveelheid die tussen ongeveer 25 mg en ongeveer 500 mg actief bestanddeel per doseereenheid ligt doch deze hoeveelheid hangt van de gewenste specifieke biologische activiteit en van de toestand van de patiënt af. Voor het stimuleren van centrale dopamine receptoren zijn in het algemeen kleinere doses nodig dan voor perifere receptoren. De doseereenheden worden 1 - 5 keer per dag toegediend.

Het farmaceutische vehiculum kan b.v. een vaste stof of een vloeistof zijn. Voorbeelden van geschikte vaste vehicula zijn lactose, terra alba, sucrose, talk, gelatine, agar, pectine, acacia, magnesiumstearaat, stearinezuur e.d. Voorbeelden van vloeibare vehicula zijn siroop, aardnotenolie, olijfolie, water e.d. Het vehiculum of excipiens kan ook een bekend materiaal bevatten dat de afgifte van de actieve verbinding vertraagt, zoals glycerylmonostearaat of glyceryl distearaat, die als zodanig of tezamen met was of paraffine kunnen worden toegevoegd.

Men kan een groot aantal farmaceutische vormen toe-

7807819

passen: Wordt b.v. een vast vehiculum voor orale toediening toegepast, dan kan het preparaat tot tabletten worden verwerkt, in poeder of korrelvorm in een harde gelatinecapsule worden gebracht of de vorm van een ertsenijtabletje of een ruitje hebben. De hoeveelheid vast vehiculum kan zeer verschillend zijn doch is bij voorkeur 25 mg - 1 g. Past men een vloeibaar vehiculum toe dan komt een siroop, emulsie, zachte-gelatine-capsule, steriel injectievloeistof in b.v. een empul of een el of niet waterhoudende vloeibare suspensie in aanmerking.

De farmaceutische preparaten worden op gebruikelijke wijze door mengen, korralen en indien nodig samenpersen, of mengen en oplossen van de bestanddelen bereid, waardoor het eindproduct wordt verkregen.

De methode voor het opwekken van dopamineergeacht activiteit volgens de uitvinding omvat het inwendig toedienen aan een patiënt die deze activiteit nodig heeft van een verbinding met de formule (1) of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, gewoonlijk in combinatie met een farmaceutisch vehiculum, in een niet-giftige hoeveelheid die voldoende is om genoemde bovenbeschreven activiteit te ontlokken. Men kan de preparaten op elke wijze toedienen die er toe leidt dat de actieve verbinding bij de te stimuleren dopamine receptoren terecht komt, zoals b.v. oraal of parenteraal, hoewel aan de orale toediening de voorkeur wordt gegeven. Men doet er goed aan een aantal keren gelijke doses toe te dienen, zoals b.v. 2 of 3 keer daags waarbij per dag ongeveer 50 mg - ongeveer 2 g wordt toegediend. Bij toepassing van bovenbeschreven methode wordt met een minimum aan nevenverschijnselen bloeddrukverlagende, diuretische of parkinsonverschijnselen-bestrijdende activiteit ontlokt.

Onderzoeksvoorbeelden dienen uitsluitend om bereiding en toepassing van de verschijnselen van de uitvinding toe te lichten. Deskundigen kunnen zelf variaties op deze voorbeelden bedenken.

7807819

VOORBEELD I

Men roerde 4,84 g natriumhydride (57%e dispersie in minerale olie), nadat dit met hexaan was uitgewassen om de olie te verwijderen, werd in 70 cm³ droog dimethylsulfoxyde geroerd en
 5 1 uur onder een argonatmosfeer op 65 - 68°C verwarmd. Daardoor werd een heldere groenachtige oplossing verkregen. De warmtebron werd verwijderd en er werd 75 cm³ droog tetrahydrofuran toegevoegd. De aldus verkregen oplossing werd in een methanol/ijsbad tot 5°C gekoeld waarna in ongeveer 5 minuten 19 g (93 mol) trimethylfulsoniumjodide in 100 cm³ droog dimethylsulfoxyde werd toegevoegd. Nadat alles was toegevoegd werd het reactiemengsel nog eens 5 minuten geroerd.

Men voegde langzaam een oplossing van 10,4 g (93 mmol) 2-thiofeencarboxaldehyde in 120 cm³ tetrahydrofuran toe terwijl
 15 het reactiemengsel op 0° tot -5°C werd gehouden. Toen alles was toegevoegd werd het mengsel nog 5 minuten en vervolgens 1 uur bij kamertemperatuur geroerd, waarna het met 500 cm³ ijswater werd verdund en 4 keer met ether werd geëxtraheerd. De samen-
 20 gevoegde extracten werden met verzadigde keukenzoutoplossing uitgewassen en gedroogd. Door verwijdering van droogmiddel en oplosmiddel werd 10,1 g ruw 2-epoxyethylthiofeen (een geelachtige vloeistof) verkregen die bij vacuümdestillatie 8,1 g (69%) lichtgele vloeistof (kookpunt 0,15 mm, 43 - 5°C) opleverde.

Een mengsel van 11,6 g (64 mmol) homoveretryleamine en
 25 8,1 g (64 mmol) 2-epoxyethylthiofeen werd onder roeren een nacht onder argon op 100°C verwarmd. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en in een silica-kolom (700 g) aan chromatografie onderworpen en met benzeen/ethylacetaat geluëerd. Op deze wijze werd het gewenste produkt van zijn isomeer gescheiden.
 30 Door herkrystallisatie uit ethylacetaat/hexaan werd 3,6 g (18,4%) zuiver N-(beta-hydroxy-beta-2-thiënyl)ethylhomoveretryleamine met een smp. van 102°C verkregen.



Berekend: 62,51% C; 6,89% H; 4,56% N

Gevonden: 62,36% C; 6,69% H; 4,51% N



7807819

3,6 g (11,8 mmol) N-(beta-hydroxy-beta-2-thiänyl)-ethylhomoveratrylamine werd opgelost in een mengsel van 36 cm³ azijnzuur en 18 cm³ geconc. waterstofchloridezuur. De aldus verkregen oplossing werd 3 uur onder terugvloei koeling gekookt.

5 Het reactiemengsel werd onder verminderde druk ingedempt tot een bruin residu dat vervolgens in een 5% natriumcarbonaatoplossing werd geuspenseerd en grondig met ethyletacetat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, 1 keer met verzadigde keukenzoutoplossing uitgewassen en gedroogd. Door droogmiddel en oplossing te verwijderen verkreeg men 3,3 g van een dik olieachtig residu (96% rendement); 1-(2'-thiänyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine.

10

De hierboven beschreven werkwijze is de basismethode voor het bereiden van de verbinding volgens de uitvinding. Andere kunnen worden bereid door equivalente hoeveelheden van de in genoemde reactie toegepaste 2'-thiänyl reactiecomponenten door het juiste heterocyclische carboxaldhyde of ethylepoxyde te vervangen.

15

Deze verbinding kan ook worden bereid door 8,9 g (40 mmol) 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine met 5 cm³ thiofeen in 45 cm³ trifluorazijnzuur een nacht bij kamertemperatuur onder roeren te behandelen. Nadat de vluchtige bestanddelen d.m.v. een strijbehandeling waren verwijderd werd het residu in 250 cm³ 3N waterstofchloridezuur opgelost. Deze zure oplossing werd grondig met ether uitgewassen,

20 met geconc. ammonia alkalisch gemaakt en 3 keer met ethyletacetat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, 1 keer met geconc. keukenzoutoplossing uitgewassen en met waterrij kaliumcarbonaat gedroogd. Door droogmiddel en oplosmiddel te verwijderen verkreeg men 9,2 g van de gewenste base in de vorm van een olieachtig residu (81%).

25

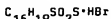
30

Een monster van dit olieachtige residu werd in ether opgelost waarna een oplossing van waterstofbromide in ether werd toegevoegd. Er werd een gebroken-wit neerslag verkregen. Door herkristallisatie uit methanol/ethyletacetat werd

35

7807819

het zuivere hydrobromide met een amp. van 215°C verkregen.



Berekend: 51,90% C; 5,44% H; 3,78% N

Gevonden: 52,10% C; 5,58% H; 3,65% N

5 VOORBEELD II

3,5 g (12 mmol) 1-(2'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine opgelost in 60 cm^3 methyleenchloride werd d.m.v. een methanol/ijs bed tot -12°C afgekoeld waarna druppelsgewijs 6 cm^3 (62 mmol) boriumtribromide werd toegevoegd. De aldus verkregen oplossing werd 1,5 uur bij kamertemperatuur geroerd en werd vervolgens onder verminderde druk tot een bruin residu ingedampt. Het residu werd in ijs gekoeld en langzaam met methanol behandeld. De methanol werd bij kamertemperatuur onder verminderde druk verdampt. Het residu werd nogmaals met methanol behandeld en in een warmwaterbad van 50°C onder verminderde druk aan een stripbehandeling onderworpen. Deze behandeling werd 3 keer herhaald. Het eindresidu werd op een silica-kolom die met een 9:1 mengsel van chloroform/ethanol werd geëluëerd aan chromatografie onderworpen of in water opgelost, eventueel onopgelost materiaal werd afgefiltreerd en het waterhoudende filtraat werd een vriesdroging onderworpen, hetgeen zuiver 1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine hydrobromidezout, amp. $239-40^{\circ}$ (ontleding), rendement ongeveer 70%, opleverde.



Berekend: 49,13% C; 4,71% H; 4,09% N; 9,37% S

Gevonden: 48,91% C; 4,59% H; 4,10% N; 9,10% S

Men verkrijgt de vrije base door het zout in een minimale hoeveelheid water op te lossen en langzaam een 5% natriumbicarbonaat oplossing toe te voegen tot de base zich afscheidt.

7807819

VOORBEELD III

3-Thiofeencarboxaldehyde werd volgens een uit de literatuur bekende werkwijze (Org. Syn. Coll. Vol. IV blz. 918-9) uit 3-thenylbromide bereid dat op zijn beurt weer volgens een uit de literatuur bekende werkwijze (Org. Syn. Coll. Vol. IV, blz. 921-3) uit 3-methylthiofeen was verkregen.

Men roerde 11,7 g (0,28 mol) natriumhydride (57%^s dispersie in minerale olie die ter verwijdering van de olie met hexaan was uitgewassen) gedurende 2 uur bij 60 - 65°C onder een argonatmosfeer met droog dimethyleulfoxyde (196 cm³). Het mengsel werd met 196 cm³ droog tetrahydrofuran verdund en tot -5°C afgekoeld, waarna 57,12 g trimethyleulfoniumjodide (0,28 mol) in 196 cm³ droog dimethyleulfoxyde in een zadenig tempo werd toegevoegd dat de temperatuur van het reactiemengsel niet boven 0°C kwam. Nadat alles was toegevoegd werd nog 1 minuut geroerd, waarna 13,4 g (0,12 mol) 3-thiofeencarboxaldehyde in 84 cm³ tetrahydrofuran werd toegevoegd. Het methanol/ijs bad werd verwijderd waarna men het reactiemengsel 1,5 uur op kamertemperatuur hield, het vervolgens met 1,1 ijswater verdunde en met ether extraheerde. De extracten werden eenengevoegd, met een verzadigde natriumchloride-oplossing uitgewassen en met watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door droogmiddel en oploemiddel te verwijderen werd 16,5 g ruw 3-epoxyethylthiofeen verkregen. Aangezien de spectrale waarden (infrarood = ir en kernmagnetische resonantie = nmr) bevestigend waren werd de epoxyverbinding gebruikt zonder verder te worden gezuiverd.

Men verwarmde een mengsel van 39,8 g (0,22 mol) homo-veratrylamine en 24,8 g (0,195 mol) 3-epoxyethylthiofeen een nacht onder roeren op 100°C. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en met 5%^s ethylacetaat in petroleumether geroerd. De oplossing werd afgeschonken en de kristallen werden nog 2 keer met hetzelfde mengsel van oploemiddelen uitgewassen waardoor N-(beta-hydroxy-beta-3'-thiënyl) ethylhomoveratrylamine werd verkregen. Na herkristallisatie uit ethylacetaat werd 21,5 g zuiver produkt met een emp. van 113 - 4°C (rendement 36%)

verkregen.



Berekend: 62,51% C; 6,89% H; 4,56% N

Gevonden: 61,87% C; 6,92% H; 4,65% N

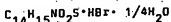
5 Men loste 9,2 g (30 mmol) N-(beta-hydroxy-beta-3-thiënyl)-ethylhomoveratrylamine in 92 cm³ azijnzuur en 46 cm³ geconcentreerd waterstofchloride op. Het mengsel werd 3 uur onder terugvloei-koeling gekookt en onder verminderde druk tot een bruin residu gestript, dat vervolgens met 5% 'e carbonateoplossing werd
10 behandeld en met ethylacetaat werd geëxtraheerd. De organische extrakten werden samengevoegd, twee keer met keukenzoutoplossing uitgewassen en boven waterdrijf natriumsulfate gedroogd. Door droogmiddel en oplosmiddel te verwijderen werd 8,7 g dik olie-achtig residu (rendement 99%) 1-(3'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-
15 tetrahydro-1H-3-benzazepine verkregen.

Een monster van deze vrije base werd in methanol opgelost, waarna men etherisch waterstofchloride toevoegde totdat een en ander zuur was. Deze zure oplossing werd drooggedampt. Door herkristallisatie uit methanol-ethylacetaat verkreeg men het
20 zuivere hydrochloridezout (mp. 178°).

Men koelde 5,25 g (18 mmol) 1-(3'-thiënyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine, opgelost in 90 cm³ methyleenchloride d.m.v. een methanol/ijsbad tot -12° af en voegde druppelsgewijs 9 cm³ boriumtribromide (93 mmol) toe. Men
25 liet de verkregen oplossing 1½ uur op kamertemperatuur komen. Het oplosmiddel werd door strippen verwijderd, hetgeen een bruin residu opleverde, dat werd afgekoeld en zorgvuldig met methanol behandeld. De methanol werd onder verminderde druk afgedampt en het verkregen residu werd nogmaals met methanol behandeld en bij
30 50° gestript. Deze behandeling werd drie maal herhaald, waardoor men 4,2 g ruw 1-(3'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine hydrobromide verkreeg. Dit werd verder door chromatografie op silica gezuiverd, met 9:1 chloroform:methanol geëluëerd en opgelost in water, met houtskool behandeld en
35 gefiltreerd. Door het filtraat aan vriesdroging te onderwerpen

7807819

verkreeg men 2,8 g roodechtig-geel gekleurd amorf poeder
(amp. 254-6° ontl.).



Berekend: 46,10% C; 5,11% H; 3,84% N; 8,73% S

Gevonden: 45,84% C; 4,89% H; 3,68% N; 8,39% S

VOORBEELD IV

Men voegt aan 181 g (1 mol) homoverstrylamine in 1 liter ethanol 117 g (1,1 mol) benzaldehyde toe. Het mengsel werd 15 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Daarna werd langzaam een oplossing van 100 g kaliumborohydride in 500 cm³ koud water toegevoegd, terwijl de oplossing door van buitensaf te koelen in de buurt van kamertemperatuur werd gehouden. Toen de hydride-oplossing geheel was toegevoegd, werd het reactiemengsel 5 uur geroerd, vervolgens gekoeld en met 6N waterstofchloridezuur aangezuurd. Door verder tot 0° af te koelen, sloeg het N-benzyl homoverstrylamine hydrochloridezout neer, dat door filtreren werd verzameld. Het ruwe produkt werd uit ethanol herkristalliseerd (amp. 204-6°).

Men suspendeerde 44 gram (0,143 mol) van het N-benzyl-homoverstrylamine hydrochloridezout in 440 cm³ droog dimethylformamide. Hiervan voegde men 100 g (0,725 mol) poedervormig watervrij kaliumcarbonaat en 29 g (0,17 mol) broomecetaldehyde dimethylacetaal toe. Men liet het reactiemengsel onder roeren 20 - 24 uur onder ergon onder terugvloeiënde koken. Daarna werden de zouten door filtreren verwijderd en werd het filtraat onder verminderde druk ingedampt, waardoor een donkerbruine olie werd verkregen. Deze werd in een mengsel van water en ethylacetaat opgelost, waarna de lagen werden gescheiden. De waterleeg werd grondig met ethylacetaat geëxtraheerd. De samengevoegde organische lagen werden nog eens met een zoutoplossing uitgewassen, gedroogd en het oplosmiddel werd verdampt, hetgeen 46 g ruw produkt opleverde (bruine stroop, rendement 90%). Door chromatografie verkreeg men 64% zuiver N-benzyl-N-(beta-3,4-dimethoxyfenyl)ethyleminecetaldehyde dimethylacetaal.

7807819

Men loste 24 g dimethylacetaal in 240 cm³ geconcentreerd HCl:HOAc:H₂O (verhouding 3:2:1) op en liet een en ander een nacht bij kamertemperatuur staan. Vervolgens werd dit in 1 liter ijswater gegoten, door toevoegen van geconcentreerde ammoniak tot pH 8 basisch gemaakt en met ethylacetaat geëxtraheerd. De extracten werden samengevoegd, nog eens met een verzadigde zoutoplossing uitgewassen en boven watervrij natriumsulfaat gedroogd. Door het droogmiddel en het oplosmiddel te verwijderen verkreeg men 19,5 g ruw produkt (rendement 92%).

Bij chromatografie op een silicekolom verkreeg men zuiver N-benzyl-1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in een rendement van 51%. Het oliehoudende produkt kon uit ethylacetaat-hexaan worden herkristalliseerd.

Bovenstaande uitvoerig beschreven "dimethylacetaal"-reactie is een andere algemene methode die voor het bereiden van verschillende 1-hydroxybenzazepine-tussenprodukten volgens de uitvinding kan worden gebruikt, met als uitgangsmaterialen verschillende gesubstitueerde N-lagere alkyl- of fenylalkylhomoveratrylaminen, in het bijzonder de N-methyl-, N-benzyl- of N-fenethylhomoveratrylaminen. De reactie verloopt blijkbaar niet met de N-H aminen. De N-benzylverbindingen worden het meest algemeen gebruikt, omdat de beschermende groep gemakkelijk kan worden verwijderd, hetgeen hieronder wordt beschreven.

Men loste 1,1 gram van het zuivere N-benzyl-1-hydroxyl benzazepine in 50 cm³ methanol op en voegde 220 mg 10% 's pellaadium op houtekool, bevochtigd met butanol toe. De oplossing werd 4 uur onder waterstof bij 2,8 atm. geschud. De katalysator werd door filtreren verwijderd en het filtraat werd onder verminderde druk ingedampt, hetgeen een enigszins gele siroop opleverde die uit ethylacetaat werd gekristalliseerd. Herkristallisatie uit acetonitril (smp. 153-4⁰) leverde zuiver 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine een nieuwe sleutelverbinding op.

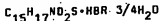
Men loste 8,9 gram (40 mmol) 1-hydroxy-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine en 2,5 cm³ 2-methyl-thiofeen

7807819

in 45 cm³ trifluorezijnzuur op. Men liet het reactiemengsel een
 nacht bij kamertemperatuur staan, dempt het onder verminderde
 druk tot een oliehoudend residu in, dat in 250 cm³ 3N waterstof-
 chloridezuur werd opgelost. De zure oplossing werd grondig met
 ether uitgewassen, met geconcentreerde ammoniak basisch gemaakt
 en tenslotte met ethylacetaet geëxtraheerd. De organische
 extracten werden samengevoegd, met een verzadigde zoutoplossing
 uitgewassen en boven water vrij natriumulfate gedroogd. Door
 droogmiddel en oplosmiddel te verwijderen verkreeg men 10,1 g.
 1-(5'-methyl-2'-thiënnyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
 benzazepine in de vorm van een olie (83,3%); mp. (HC1) 227-228°.
 Op dezelfde wijze worden 1-(2'-thiënnyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-
 tetrahydro-1H-3-benzazepine en 1-(2'-furyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-
 tetrahydro-1H-3-benzazepine met thiofeen, 2-broomthiofeen en
 furan bereid.

VOORBEELD V

Men loste 4,6 gram (15 mmol) 1-(5'-methyl-2'-thiënnyl)-
 7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-3-1H-benzazepine in 45 cm³.
 methyleenchloride onder ergon op, de oplossing werd door een
 methanol-ijsbad tot -12° afgekoeld, waarna langzaam 78 cm³
 boriumtrifluoride in methyleenchloride (1 g/5 cm³) werd toege-
 voegd. De verkregen donkerbruine oplossing liet men in een uur
 op kamertemperatuur komen, waarna zij onder verminderde druk
 tot een bruin residu werd ingedampt. Dit werd tot 0° afgekoeld,
 men voegde langzaam methanol toe en dempte in. Een en ander werd
 vijfmaal herhaald, waarna het verkregen bruine gom in water werd
 opgelost en door een "Supercel"-kussens werd gefiltreerd. Het
 filtraat werd een vriesdroging onderworpen, waardoor men een
 geelachtig poeder verkreeg dat door chromatografie op silicegel
 werd gezuiverd. Door elutie met 9:1 chloroform-methanol verkreeg
 men 2,4 g zuiver 1-(5'-methyl-2'-thiënnyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-
 tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (mp. 169° ontl.).



Berekend: 48,72% C; 4,91% H; 3,78% N

Gevonden: 48,86% C; 4,84% H; 3,87% N

7807819

Op gelijke wijze worden de 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënnyl), (5'-broom-2'-thiënnyl) en (2'-furyl) congenaren uit de 7,8-dimethoxy-verbindingen van voorbeeld IV bereid.

VOORBEELD VI

5 Een mengsel van 10,2 g (0,056 mol) homoveratryleamine en 5,9 g (0,053 mol) 2-epoxyethylfuran werd bereid, een nacht op een stoombad verwarmd en op de in voorbeeld I beschreven wijze opgewerkt, waardoor N-(beta-hydroxy-beta-2'-furyl)ethylhomoveratrylamine in de vorm van een kristallijn vast materiaal werd verkregen
10 dat uit ethylacetaat-petroleumether (amp. 90°) werd herkristalliseerd.

De furylaminoalcohol (2,9 g) werd een nacht bij kamertemperatuur in 30 cm³ trifluorezijnzuur gecycliseerd. Het zwarte
mengsel werd in 20 cm³ ammoniumhydroxyde/300 cm³ ijs en 40 cm³
15 ethylacetaat gegoten, waarna nog meer ammoniak werd toegevoegd tot de pH 9 was. De samengevoegde organische laag en opeenvolgende extracten werden met een zoutoplossing uitgewassen en boven water-vrij natriumsulfaat gedroogd. Door het oplosmiddel in vacuo te
verdampen nadat het droogmiddel was verwijderd verkreeg men 2,51 g
20 van een oliehoudend produkt 1-(2'-furyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina. Dit materiaal is gelijk aan hetzelfde produkt dat door katalytisch hydrogeneren van het N-benzyl derivaat (voorbeelden VII en VIII) met palladium-op-houtskool in methanol bij 50° werd verkregen.

25 VOORBEELD VII

Een oplossing van 20,1 g (64 mmol) 1-hydroxy-N-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 130 cm³
methyleenchloride werd met 14 g (0,2 mol) furen en 16 cm³
etherisch boriumtrifluoride behandeld. Nadat het reactiemengsel
30 een nacht bij kamertemperatuur had gestaan, werd het met geconcentreerd ammoniumhydroxyde en ijs geroerd. De methyleenchloride-fase werd afgescheiden en met 1 M fosforzuur geëxtraheerd. De zure extracten werden neutraal gemaakt en met ethylacetaat geëxtra-



7807819

heerd. De gedroogde extracten werden tot 19,8 g ruw produkt
 1-(2'-furyl)-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
 benzazepine ingedampt, dat door chromatografie op silica werd
 gezuiverd.

5 VOORBEELD VIII

Het volgens voorbeeld VII bereide N-benzylprodukt
 (14,2 g, 0,12 mol) in methyleenchloride liet men met 145 cm³
 borium tribromide-methyleenchloride (1 g/5 cm³) 1,25 uur bij
 kamertemperatuur reageren. Het gewanete 1-(2'-furyl)-3-benzyl-
 10 7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine werd op boven-
 beschreven wijze geïsoleerd. Deze verbinding werd op de in voor-
 beeld VI beschreven wijze door hydrogenolyse gedebenzyleerd,
 waardoor 1-(2'-furyl)-3-benzyl-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-
 1H-3-benzazepine als bovenbeschreven werd geïsoleerd. Deze
 15 verbinding werd op de in voorbeeld VI beschreven wijze door
 hydrogenolyse gedebenzyleerd waardoor 1-(2'-furyl)-7,8-dihydroxy-
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine werd verkregen. Het hemi-
 fumaratezout werd in methanol bereid en uit water herkristalli-
 seerd (smp. 267° ontl.).

20 $C_{14}H_{15}NO_3 \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$
 Berekend: 62,43% C; 5,73% H; 4,56% N
 Gevonden: 62,78% C; 6,14% H; 4,52% N

VOORBEELD IX

Men liet drie oplossingen, elk bestaande uit 0,31 g
 25 (1 mmol) 2-hydroxy-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
 3-benzazepine in 2 cm³ methyleenchloride dat boriumtrifluoride-
 etheraat bevatte, een nacht bij kamertemperatuur met een overmaat
 furan, 2-methylfuran en 2-cyanomethylfuran reageren. Elke oplos-
 30 sing werd in een ammoniakoplossing afgeschikt, geïsoleerd en
 naar silicagel overgebracht. Bij dunne-laagchromatografie op
 silicagel met cyclohexaanethyleenacetaat (7:3) werden R_F-waarden van
 resp. 0,68, 0,70 en 0,43 gevonden, terwijl die van het uitgangs-
 materiaal 0,14 was. Dit zijn de 2'-furyl-, 5'-methyl-2'-furyl-



7807819

en 5'-cyanomethyl-2'-furylcongeneren die naar keuze op de beschreven wijze kunnen worden gedebenzyleerd en gedemethyleerd, waar-
door 1-(2'-furyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, de methylfuryl- en cyanomethylfurylcongeneren worden
5 verkregen.

- Wanneer men deze reactie met 1-hydroxy-3-methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (op de in voorbeeld IV beschreven wijze uit N-methylhomoveretrylemine bereid) en 2-methylthiofeen herhaalt verkrijgt men 1-(5'-methyl-2'-thiënnyl)-
10 3-methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine. Door op bovenbeschreven wijze te demethyleren verkrijgt men 1-(5'-methyl-2'-thiënnyl)-3-methyl-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide.

VOORBEELD X

- Men liet een mengsel van 7,9 g (25,2 mmol) 1-hydroxy-3-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, 6,35 g (50,4 mmol) methylfuroaat en 6,2 cm³ (50,4 mmol) boriumtrifluoride etheraat 1½ uur bij kamertemperatuur reageren. Men
voegde nog 3,1 cm³ trifluoride toe waarna men een en ander een
20 nacht bij kamertemperatuur liet staan. Het produkt 1-(5'-carbomethoxy-2'-furyl)-benzyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine werd volgens de in de vorige voorbeelden toegepaste methodes geïsoleerd en gezuiverd. Dit materiaal werd tot de 7,8-dihydroxy verbinding gedemethyleerd en gedebenzyleerd als
25 bovenbeschreven, hetgeen 1-(5'-carbomethoxy-2'-furyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hemifumaraat hydraat, smt. 198-200° (ontl.) opleverde.

VOORBEELD XI

- Door op de in voorbeeld I beschreven wijze 2-chloor-3,4-dimethoxyfenylethylamine, 2-fluor-3,4-dimethoxyfenylethylamine of 2-trifluormethyl-3,4-dimethoxyfenylethylamine (bereid via 2-trifluormethyl-3,4-dimethoxytolueen) in een stoichiometrische hoeveelheid met 2-epoxyethylthiofeen te laten reageren verkrijgt
30

7807819

men 2-chloor-1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, 6-fluor-1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine en 6-trifluormethyl-1-(2'-thiënyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine via de 7,8-dimethylethers daarvan.

VOORBEELD XII

Men lost een mengsel van 4,5 g 6-chloor-7,8-dimethoxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, 0,02 cm³ n-butylbromide en 0,02 mol kaliumhydroxyde in 120 cm³ droge methanol op en laat dit 48 uur onder terugvloeiokoeling koken. Het reactiemengsel wordt drooggedampt, in ethylacetaat opgenomen en gefiltreerd om anorganische zouten te verwijderen. Het filtraat wordt met water uitgewassen, gedroogd en ingedempt hetgeen 3-n-butyl-6-chloor-7,8-dimethoxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine oplevert.

Het 3-n-butyl benzazepine (0,01 mol) wordt in 120 cm³ droog methyleenchloride opgelost, waarna druppelsgewijs bij -10° 0,032 mol boriumtribromide wordt toegevoegd. De oplossing wordt tot kamertemperatuur verwarmd en 2 uur geroerd. De overmaat boriumtribromide wordt door druppelsgewijs onder koelen met ijs toevoegen van methanol vernietigd. Men lost de koude oplossing om het waterstofbromide te verwijderen onder terugvloeiokoeling koken, waarna wordt ingedempt. Het residu wordt onder terugvloeiokoeling 2 uur met een zoutoplossing behandeld, waardoor 3-n-butyl-6-chloor-7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide wordt verkregen.

Men past bovenbeschreven N-alkyleringsmethode toe, doch gebruikt 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine als uitgangsverbinding en verkrijgt de N-allyl-, N-fenethyl-, N-butyl-, N-amyI of N-2,2-dimethylallyl-derivaten. Hydrolyse van de methoxygroepen als bovenbeschreven levert de actieve 7,8-dihydroxyverbindingen op.

7807819

VOORBEELD XIII

- Men suspendeert 3,9 g 7,8-dihydroxy-1-(3'-thiänyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 25 cm³ aceton en voegt 0,7 g (0,016 mol, 10% overmaat) ethyleenoxide toe. Het mengsel wordt naer een drukkolf overgebracht en ongeveer 40 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. Daarna wordt het reactiemengsel 30 minuten op 60-80°C verwarmd, afgekoeld en gefiltreerd. Door het filtraat in te dempen verkrijgt men een vast materieel dat in ethylacetaat wordt opgenomen en nogmaals met ether neergeslagen. Het aldus verkregen vaste materieel wordt in ethenol opgelost en met etherisch waterstofchloride behandeld, hetgeen 7,8-dihydroxy-3-(2-hydroxy-ethyl)-1-(3'-thiänyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride oplevert.

VOORBEELD XIV

- Men lost 4,0 g 3-benzyl-7,8-dihydroxy-1-(2'-thiänyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (bereid uit het 3-ongesubstitueerde benzazepine door een reactie met benzylbromide bij aanwezigheid van kaliumcarbonaat) in 50 cm³ azijnzuurenhydride op, waarna de oplossing een uur op een stoombad wordt verwarmd. Het reactiemengsel wordt afgekoeld, men voegt ijswater toe en dempt de oplossing droog. Het residu wordt met ethylacetaat fijngezeven, de oplossing met water uitgewassen, gedroogd en het oplosmiddel wordt in vacuo verwijderd waardoor een olie overblijft. Deze wordt in ether opgelost, waarna etherisch waterstofchloride wordt toegevoegd en 3-benzyl-7,8-diacetoxy-1-(2'-thiänyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride neerlaat.
- Men lost 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiänyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (10 g) in trifluorazijnzuur op, waarna men een en ander 1 - 2 uur bij kamertemperatuur met een stoichiometrische hoeveelheid acetylbromide laat reageren. Het reactiemengsel wordt ingedempt, waarna het residu in ether-1-propanol wordt fijngezeven, hetgeen het gewenste diacetoxy-derivaat oplevert.

Wanneer men andere elkenolanhhydriden of chloriden



7807819

gebruikt verkrijgt men verschillende 7,8-alkanoylderivaten zoals de diacetoxy derivaten van 2'-furyl-, 5'-methyl-2'-furyl-, 5'-cyanomethyl-, 3'-thiënyl-, 5'-methyl-2'-thiënyl-, en 5'-broom-2'-thiënyl-verbindingen.

5 VOORBEELD XV

7,8-Dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (5 g) wordt in 500 cm³ benzeen gesuspenseerd. Men voegt snel druppelsgewijze 15 g trifluorazijnzuuranhydride toe. De oplossing wordt nog een uur geroerd en de vluchtige materialen worden door strippen verwijderd, waardoor het N,O,O-tris-trifluoracetylderivat overblijft. Dit wordt direkt bij 500 cm³ methanol gevoegd, waarna men enige minuten waterstofchloridegas erdoorheen laat borrelen. Het reactiemengsel wordt 2 uur geroerd, waarna het oplosmiddel door strippen wordt verwijderd, waardoor 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine overblijft.

VOORBEELD XVI

Droog dimethylformamide (50 cm³) wordt viermaal gedesoxygenseerd door vacuum te trekken en de geëvacueerde kolf weer met argon te vullen. Men voegt 5 g 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine toe dat oplost terwijl de oplossing nogmaals wordt gedesoxygenseerd. Men voegt 5,3 g methyleenchloride, 5 g kalciumcarbonaat en 0,13 g koperoxyde toe, waarna de oplossing voor de laatste keer wordt gedesoxygenseerd. Het reactiemengsel wordt 2 uur onder argon op 150° verhit.

Het wordt opgewerkt door het onder roeren in 2 liter ijswater te gieten. De waterhoudende suspensie wordt viermaal met 300 - 400 cm³ ether geëxtraheerd, waarna de ether nog eens driemaal met 1,5 liter water wordt geëxtraheerd. De ether wordt gedroogd en ingedampd. Het residu wordt in chloroform opgelost en aan chromatografie op silicagel onderworpen, hetgeen 7,8-methyleendioxy-1-(2'-thiënyl)-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-

7807819

tetrahydro-1H-3-benzazepine oplevert.

VOORBEELD XVII

- Een suspensie van 7,8-dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromide (3,4 g) in methanol (40 cm³) laat men met 2,5 g 2,3-dichloor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in methanol 1 uur bij 0° reageren. Het 1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7,8-dion hydrobromide wordt door filteren verzameld en met ether uitgewaassen. Het dionhydrobromidezout wordt bij een overmaat methyl mercaptan in methanol gevoegd. De oplossing wordt na 1 uur ingedampt, waardoor een residu van de 6-methylthio- en 9-methylthio-isomeren wordt verkregen. Door scheiding op een kolom silicogel verkrijgt men 6-methylthio-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromidezout.
- Op soortgelijke wijze worden de 6-methylthio-3'-thiënyl- en 2'-furylcongeneren bereid.

VOORBEELD XVIII

- Men loste 5,5 gram (18 mmol) 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in 120 cm³ ethylformaat op en liet dit 24 uur onder terugvloeiokoeling koken. Nadat 50 cm³ ethylether was toegevoegd, werd het reactiemengsel driemaal met 30 cm³ 3N waterstofchloridezuur, tweemaal met 20 cm³ 5% natriumbicarbonaat en vervolgens met een zoutoplossing uitgewaassen. Nadat boven natriumsulfaat was gedroogd en het droogmiddel was verwijderd, werd het oplosmiddel verdampt, hetgeen 4,8 g van het oliehoudende N-formyl derivaat opleverde.

VOORBEELD XIX

- Men voegde aan 120 cm³ ethylether onder ergon 2,15 g lithiaaluminiumhydride en vervolgens 4,7 g (14,2 mmol) van het N-formyl derivaat in 80 cm³ benzeen toe. De verkregen suspensie werd zachtjes 5 uur onder terugvloeiokoeling gekookt. Vervolgens werd afgekoeld en werd de overmaat hydride door achtereenvolgens

7807819

5 toevoegen van 6 cm³ methanol in 25 cm³ ether, 2,15 cm³ water,
 2,15 cm³ 10% alkali en 6,45 cm³ water ontleed. Het verkregen
 vaste materieel werd door filtreren verwijderd. Het filtraat
 werd tot een olie ingedempt, die in ethylecetaat werd opgenomen
 10 en grondig met 3N waterstofchloridezuur geëxtraheerd. De zure
 extracten werden samengevoegd, met ether uitgewassen, tot pH 8
 basisch gemaakt en grondig met ethylecetaat geëxtraheerd. De
 organische extracten werden samengevoegd en boven waterdij
 natriumcarbonaat gedroogd. Door het droogmiddel en het oplosmiddel
 te verwijderen verkreeg men 3,6 g 1-(5'-methyl-2-thiënnyl)-3-
 methyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine.

15 Dit werd in methanol opgelost waarna men etherisch
 waterstofchloride toevoegde. De oplossing werd onder verminderde
 druk drooggetrekt, hetgeen 7,8-dimethoxy-1-(5'-methyl-2'-
 thiënnyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine opleverde
 dat uit methanol-ethylecetaat hydrochloride werd herkrystalliseerd.
 (Smp. 227-8°).

20 Door de 1-(2'-thiënnyl), 1-(3'-thiënnyl)- of 1-(2'-furyl)-
 congenen in de werkwijzen van de voorbeelden XIX - XX door
 voor de hand liggende variaties te vervangen verkrijgt men
 7,8-dimethoxy-1-(2'-thiënnyl)-3-methyl-3,4,5-tetrahydro-1H-3-
 benzazepine hydrochloride, 7,8-dimethoxy-1-(3'-thiënnyl)-3-methyl-
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride of 7,8-
 dimethoxy-1-(2'-furyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
 25 benzazepine hemifumeraat. Wanneer men de ethers op bovenbeschreven
 wijze splitst verkrijgt men de drie dihydroxy-congenen.

VOORBEELD XX

30 Wanneer men het dijon hydrobromidezout met waterdij
 waterstofbromide in methyleenchloride of met verdund waterstof-
 bromidezuur behandelt verkrijgt men 6-broom-1-(2'-thiënnyl)-
 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrobromidezout. Op gelijke
 wijze bereidt men de 6-broom-1-(5'-methyl-2'-thiënnyl)-, 6-broom-
 1-(2'-furyl)-, 6-broom-3'-thiënylenanaloge.

<u>Bestanddelen</u>	<u>Mg per capsule</u>
7,8-Dihydroxy-1-(5'-methyl-2'-thiënyl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (als zuuradditiezuur)	125 (vrije base)
5 Magnesiumstearaat	2
Lactose	200

Bovengenoemde bestanddelen worden grondig met elkaar vermengd en naar herde gelatinecapsules overgebracht. Deze capsules worden oraal 1 - 5 maal per dag aan te behandelen patiënten toegediend voor het opwekken van dopaminergische activiteit.

<u>VOORBEELD XXI</u>	
<u>Bestanddelen</u>	<u>Mg per tablet</u>
15 7,8-Dihydroxy-1-(2'-thiënyl)-2,3,4,5- tetrahydro-1H-3-benzazepine (als zuuradditiezuur)	200 (vrije base)
Meisemeel	30
Polyvinylpyrrolidon	12
Meisemeel	16
20 Magnesiumstearaat	3

De beide eerste bestanddelen worden grondig met elkaar vermengd en gegraneerd. De verkregen granules worden gedroogd, met het resterende zetmeel en magnesiumstearaat vermengd en tot tabletten geperst.

De aldus bereide capsules of tabletten worden oraal toegediend aan mens of dier waarbij stimulering van hetzij de perifere of centrale dopaminereceptoren nodig is voor het verlagen van de bloeddruk of voor het behandelen van de symptomen van de ziekte van Parkinson, binnen bovengenoemde doseringen.

Eveneens kunnen andere verbindingen met de formule (1) en karakteristieke voorbeelden daarvan op dezelfde wijze worden verwerkt, waardoor farmaceutische preparaten worden verkregen die op grond van de chemische eigenschappen en daaraan verbonden biologische activiteit volgens de beschreven proefmethodes volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt.

7807819

Een ondergroep verbindingen binnen de groep met de formule (1) bestaat uit verbindingen, waarin:

- R fenethyl, benzyl, lager alkyl met 1-5 C-atomen, hydroxyethyl of lager alkenyl met 3-5 C-atomen is;
 5 R₁ waterstof, halogeen, trifluormethyl, lager alkylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is;
 R₂ en R₃ elk waterstof, lager alkyl met 1-5 C-atomen, lager alkanoyl met 2-5 C-atomen of, samen, methyleen of ethyleen zijn;
 10 R₄ waterstof, halogeen of methyl is; en
 X -O- of -S- is.

In deze ondergroep zijn bijzondere verbindingen die waarin R methyl of ethyl is; R₁ waterstof, chloor, broom of methylthio is; R₂ en R₃ gelijk en waterstof, methyl of acetyl zijn;
 15 R₄ waterstof of 5'-methyl en X -S- is.

De verbindingen van bovengenoemde ondergroep hebben een bijzonder nuttige bloeddrukverlagende activiteit, daar zij arteriële hypotensie en daarmede gepaard gaande bradycardie veroorzaken. Deze activiteit wordt aangetoond bij verdoofde ratten met spontaan verhoogde bloeddruk (SHR). Bij deze farmacologische methode worden volwassene mannelijke SHR met een gewicht van ongeveer 350 - 400 g met pentobarbitalnatrium (65 mg/kg i.p.) verdoofd. De trachea wordt van een canule voorzien en men laat de ratten spontaan ademen. Van een van een canule voorziene
 25 halslagader wordt de pulsatile arteriële bloeddruk d.m.v. een Statham-inrichting (P23AA) gemeten. De gemiddelde arteriële bloeddruk wordt als diastolische bloeddruk plus 1/3 polsdruk berekend. De hartsleg wordt door middel van een cardi tachometer die door de systolische bloeddruk wordt aangezet bewaakt. De
 30 fasische arteriële bloeddruk en de hartsleg worden d.m.v. een oecillograaf met meerdere kanalen geregistreerd. Oplossingen van het geneesmiddel worden via een van een canule voorziene staart-eder toegediend. Men laat ongeveer 10 minuten na het toedienen verstrijken om het preparaat te laten equilibreren. Hierna worden
 35 de direkt meetbare parameters bepaald. Vervolgens wordt elke rat

7807819

een aanvangsdoses van 1 mcg/kg van de proefverbinding toegediend. De arteriële-bloeddruk- en hartslagresponses worden geregistreerd en alle absolute verandering van de respectieve vergelijkings-waarde, die vlak vóór het inspuiten was vastgesteld, uitgedrukt. Deze opeenvolgende handelingen worden met tussenpozen van ongeveer 5 - 10 minuten herhaald, waarbij de doseringen van de proefverbinding hoger worden, totdat elke rat afzonderlijke doses van 1, 3, 10, 30, 100, 300 en 1000 mcg/kg heeft ontvangen.

- 10 In onderstaande tabel worden de responses van de gemiddelde arteriële bloeddruk en hartslag die bij de verdoofde SHR volgens bovenbeschreven methode worden tweeweggebracht bij i.v. toediening aan drie ratten van 7,8-dimethoxy-3-methyl-4-(5'-methyl-2'-thiönyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine in de vorm van het hydrochloridezout (dosis in mcg/kg van de vrije base) vermeld.

Verandering van de gemid. bloeddruk (mmHg)

1 mcg/ kg	3 mcg/ kg	10 mcg/ kg	30 mcg/ kg	100 mcg/ kg	300 mcg/ kg	1000mcg/ kg
+5,6 \pm 1,3	+10,0 \pm 1,1	+7,3 \pm 1,7	-21,6 \pm 11,3	-88,0 \pm 7,9	-75,0 \pm 7,2	-67,2 \pm 4,4

- 20 Verandering van de hartslag (sleg/minuut)

1 mcg/ kg	3 mcg/ kg	10 mcg/ kg	30 mcg/ kg	100 mcg/ kg	300 mcg/ kg	1000 mcg/ kg
-4,6 \pm 1,7	-1,0 \pm 1,5	-0,6 \pm 2,8	-73,6 \pm 25,4	-174 \pm 29,7	-144 \pm 20,8	-98 \pm 25,2

- 25 De verbinding brecht dus gemiddelde maximale veranderingen van de arteriële bloeddruk van -88 mmHg en van de hartslag van -174 sleg/minuut teweeg, waarbij de van de dosis afhankelijke bloeddrukverlaging bij 30 - 1000 mcg/kg en bradycardia over de gehele doseringsreeks plaatsvond.

7807819

Conclusie

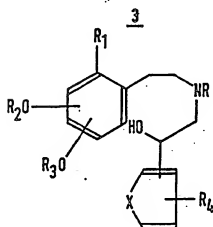
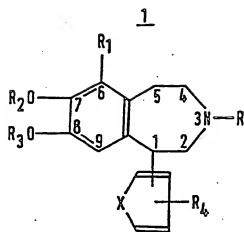
1. Verbinding met de formule (1), met het kenmerk, dat
R waterstof, benzyl, fenethyl, lager alkanoyl met
1-5 C-atomen, lager alkyl met 1-5 C-atomen, hydroxy-
ethyl of lager alkenyl met 3-5 C-atomen is;
- 5 R₁ waterstof, halogeen, trifluormethyl, methylthio,
trifluormethylthio, methyl of methoxy is;
R₂ en R₃ elk waterstof, lager alkyl met 1-5 C-atomen,
lager alkanoyl met 2-5 C-atomen, of samen, methyleen
of ethyleen is;
- 10 R₄ waterstof, halogeen, cyanomethyl, methyl of carbo-
methoxy is; en
X -O- of -S- is;
of de farmaceutisch aanvaardbare niet-giftige zouten daarvan.
2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
15 X -S- en R methyl is.
3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
R methyl is, R₁ waterstof is, R₂ en R₃ beide methyl zijn, R₄
waterstof of methyl en X -S- is.
4. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat R₄
20 5'-methyl en X -S- is en de thiënylring bij 2' is aangehecht.
5. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat
het zout het hydrochloride is.
6. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
R methyl is en R₁, R₂, R₃ en R₄ waterstof zijn.
- 25 7. Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat
op de 2'-plaats een thiënylring is aangehecht.
8. Verbinding volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de
thiënylring op de 3'-plaats is aangehecht.
9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat
30 R methyl en X -O- is.
10. Farmaceutisch preparaat met dopaminergische of bloed-
drukverlagende activiteit, met het kenmerk, dat dit een doelmatige
en niet-giftige hoeveelheid van een verbinding volgens conclusie 1
en een excipiëns hiervoor omvat.

7807819

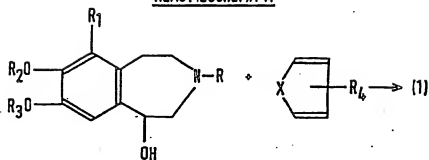
11. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule (1), met het kenmerk, dat men een verbinding met de formule (4) waarin R lager alkyl, benzyl of fenethyl is, R₁ waterstof, halogeen, trifluormethyl, methylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is; en R₂ en R₃ lager alkyl en samen methyleen of ethyleen zijn; bij aanwezigheid van tenminste één equivalent van een zure katalysator, met een verbinding met de formule (5), waarin R₄ waterstof, halogeen, methyl, cyanomethyl of carbomethoxy is, laat reageren, waarna naar keuze volgens in de techniek bekende methodes N-alkylering, O-dealkylering of alkyltering en zoutvorming plaatsvindt.
12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat R methyl en X -S- is.
13. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat R methyl is, R₁ waterstof is, R₂ en R₃ methyl zijn, R₄ 5'-methyl is, X -S- is en de thiënylring op de 2'-plaats is aangehecht.
14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat een niet-giftig zout wordt gevormd.
15. Werkwijze volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat het hydrochloride- of methaansulfonaatzout wordt gevormd.
16. Verbinding met de formule (4), met het kenmerk, dat R waterstof, lager alkyl, benzyl of fenethyl is, R₁ waterstof, halogeen, trifluormethyl, methylthio, trifluormethylthio, methyl of methoxy is; en R₂ en R₃ lager alkyl en samen methyleen of ethyleen zijn; en de zuuredditieszouten daarvan.
17. Verbinding volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat R₂ en R₃ methyl zijn en R methyl, benzyl of waterstof is.
18. Verbinding volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat R methyl is, R₁ waterstof is en R₂ en R₃ beide methyl zijn.
19. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat met dopaminergische en bloeddrukverlagende activiteit, met het kenmerk, dat men een volgens conclusies 11 t/m 15 bereide verbinding in voor geneeskundige doeleinden geschikte vorm brengt.
20. Gevormde preparaten, zoals tabletten, capsules e.d., verkregen volgens conclusie 19.



7807819



REACTIESCHEMA A



7807819

Smithkline Corp.

3/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002270692

WPI Acc No: 1979-69902B/197938

Pharmaceutically active benzazepine cpds. - specifically, subst.
1-thienyl and furyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine(s)

Patent Assignee: SMITHKLINE CORP (SMIK)

Inventor: CHIFAIYIM N; HOLDEN K G

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
ZA 7803701	A	19790528				197938 B
NL 7807819	A	19800123				198007
SE 7807038	A	19800128				198007
NO 7802241	A	19780128				198008
DK 7802895	A	19800204				198009
FI 7801975	A	19800229				198012
AT 7804915	A	19800415				198019
CA 1090797	A	19801201				198102
HU 20152	T	19810627				198129
IL 54975	A	19821231				198310
CH 636871	A	19830630				198328
IT 1096764	B	19850826				198649
IT 1097271	B	19850831				198650

Priority Applications (No Type Date): ZA 783701 A 19780628

Abstract (Basic): ZA 7803701 A

Thienyl or furyl 3-benzazepine derivs. of the formula (I) and their salts are new: (where R = H, phenethyl, benzyl, 1-5 C alkanoyl (incl. HCO-, CH3CO-, CF3CO-), 1-5 C alkyl, HOCH2CH2 or 3-5 C alkenyl; R1 = H, halo, CF3-, methylthio, CF3S-, CH3 or CH3O; R2 and R3 = H, 1-5 C alkyl or 2-5 C alkanoyl, or together form -CH2- or -CH2CH2-; R4 = H, halo, -CH2CN, -COOCH3 or CH3; X = O or S).

USE

(I) are cardiovascular agents, peripheral and central dopaminergic agents, antiparkinsonism agents.

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/55; C07D-223/16;
C07D-333/04; C07D-405/04; C07D-407/04; C07D-409/04; C07D-491/05

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.